

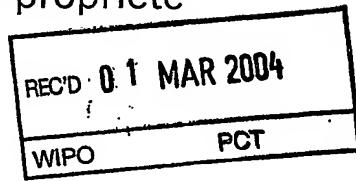


BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.



Fait à Paris, le 04 FEV, 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

4 DEC 2002

LIEU

69 INPI LYON

0215269

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

04 DEC. 2002

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉECABINET PLASSERAUD
84 rue d'Amsterdam
75440 PARIS CEDEX 09
FRANCE

Vos références pour ce dossier

(facultatif) FLAMEL-0079

Confirmation d'un dépôt par télécopie

 N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de
brevet européen Demande de brevet initiale

N°

Date / /

N°

Date / /

N°

Date / /

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

POLYAMINOACIDES FONCTIONNALISÉS PAR AU MOINS UN GROUPEMENT (OLIGO)AMINOACIDE ET LEURS
APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date / /

N°

Pays ou organisation

Date / /

N°

Pays ou organisation

Date / /

N°

 S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR

 S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Nom ou dénomination sociale

FLAMEL TECHNOLOGIES

Prénoms

Forme juridique

SA

N° SIREN

| 3 . 7 . 9 . 0 . 0 . 1 . 5 . 3 . 0 |

Code APE-NAF

| |

Adresse

Rue

33 Avenue du Docteur Georges Lévy

Code postal et ville

69200 VENISSIEUX

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	Réserve à l'INPI
DATE	4 DEC 2002
LIEU	69 INPI LYON
N° D'ENREGISTREMENT	0215269
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W /260899

6. MANDATAIRE	
Nom FLEURANCE	
Prénom Raphaël	
Cabinet ou Société CABINET PLASSERAUD	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	
Adresse	Rue 84 rue d'Amsterdam
	Code postal et ville 75440 PARIS CEDEX 09
N° de téléphone (facultatif) 04 37 91 62 70	
N° de télécopie (facultatif) 04 37 91 62 79	
Adresse électronique (facultatif) fleurance@plass.com	
7. INVENTEUR (S)	
Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8. RAPPORT DE RECHERCHE	
Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9. RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
10. SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) FLEURANCE Raphaël CPI 02-0406 le 04/12/2002	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

**POLYAMINOACIDES FONCTIONNALISÉS PAR AU MOINS UN
GROUPEMENT (OLIGO)AMINOACIDE ET LEURS APPLICATIONS
NOTAMMENT THÉRAPEUTIQUES**

5 La présente invention concerne des nouveaux matériaux à base de polyaminoacides biodégradables, utiles notamment pour la vectorisation de principe(s) actif(s) (PA).

10 L'invention vise aussi de nouvelles compositions pharmaceutiques, cosmétiques, diététiques ou phytosanitaires à base de ces polyaminoacides. Ces compositions peuvent être du type de celles permettant la vectorisation de PA et se présentant de préférence sous forme d'émulsions, de micelles, de particules, de gels, d'implants ou de films.

15 Les PA considérés sont, avantageusement, des composés biologiquement actifs et qui peuvent être administrés à un organisme animal ou humain par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intra-musculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale, buccale, etc.

20 Les PA plus particulièrement mais non limitativement concernés par l'invention sont des protéines, des glycoprotéines, des peptides, des polysaccharides, des lipopolysaccharides, des oligo ou des polynucléotides, et des molécules organiques. Mais il peut aussi s'agir de produits cosmétiques ou de produits phytosanitaires, tels que des herbicides, des insecticides, des fongicides, etc.

Dans le domaine de la vectorisation des principes actifs notamment médicamenteux, il existe un besoin, dans beaucoup de cas :

25

- de les protéger contre la dégradation (hydrolyse, précipitation sur site, digestion enzymatique etc..) jusqu'à ce qu'ils atteignent leur site d'action,
- et/ou de contrôler leur vitesse de libération afin de maintenir un niveau thérapeutique sur une durée définie, soit
- et/ou de véhiculer (en les protégeant) au site d'action.

30 A ces fins, plusieurs types de polymères ont été étudiés et certains sont même disponibles commercialement. On peut citer par exemple les polymères du type polylactique, polylactique-glycolique, polyoxyéthylène-oxypropylène, polyaminoacide ou encore polysaccharide. Ces polymères constituent des matières premières permettant de fabriquer, par exemple, des implants massiques, des microparticules, des nanoparticules, 35 des vésicules, des micelles ou des gels. Outre le fait que ces polymères doivent être adaptés à la fabrication de tels systèmes, ils doivent également être biocompatibles, non-toxiques, non-immunogènes, économiques et ils doivent pouvoir être facilement éliminés

du corps et/ou biodégradables. Sur ce dernier aspect, il est de surcroît essentiel que la biodégradation dans l'organisme génère des produits non-toxiques.

5 A titre d'illustration de l'art antérieur concernant des polymères employés comme matières premières pour la réalisation de systèmes de vectorisation de PA, divers brevets ou demandes de brevet ou articles scientifiques sont évoqués ci-après.

Le brevet US-B-4,652,441 décrit des microcapsules de polylactide encapsulant l'hormone LH-RH. Ces microcapsules sont produites en préparant une émulsion eau-dans-10 huile-dans-eau et comprennent une couche interne aqueuse contenant l'hormone, une substance (gélatine) fixant cette dernière, une couche huileuse de polylactide, ainsi qu'une couche externe aqueuse (alcool polyvinyle). La libération du PA peut se faire sur une période de plus de deux semaines après injection sous-cutanée.

15 Le brevet US-B-6,153,193 décrit des compositions à base de micelles de poly(oxyéthylène)-poly(oxypropylène) amphiphiles, pour la vectorisation d'anti-cancéreux tel que l'adriamycine.

20 Akiyoshi et al. (J. Controlled Release 1998, 54, 313-320) décrivent des pullulans qui sont rendus hydrophobes par greffage de cholestérol et qui forment des nanoparticules dans l'eau. Ces nanoparticules aptes à se complexer de manière réversible avec l'insuline, forment des suspensions colloïdales stables.

25 Le brevet US-B-4,351,337 décrit des copolyaminoacides amphiphiles, à base de leucine et de glutamate, utilisables sous forme d'implants ou de microparticules pour la libération contrôlée de principes actifs. La libération de ces derniers peut se faire sur une durée très longue dépendant de la vitesse de dégradation du polymère.

30 Le brevet US-B-4,888,398 décrit des polymères à base de polyglutamate ou polyaspartate, et éventuellement polyleucine, avec des groupements pendents de type alkyloxycarbonylméthyle, placés de façon aléatoire sur la chaîne polyaminoacide. Ces polyaminoacides, greffés par des groupements latéraux e.g. méthoxycarbonylméthyle, sont utilisables sous forme d'implants biodégradables contenant un PA à libération prolongée.

35 Le brevet US-B-5,904,936 décrit des nanoparticules obtenues à partir d'un polymère bloc polyleucine-polyglutamate, aptes à former des suspensions colloïdales stables et capables de s'associer spontanément avec des protéines biologiquement actives

sans les dénaturer. Ces dernières peuvent ensuite être libérées *in vivo* de manière contrôlée, sur une longue période.

Le brevet US-B-5,449,513 décrit des copolymères bloc amphiphiles comprenant 5 un bloc polyoxyéthylène et un bloc polyaminoacide, par exemple poly(β -benzyl-L-aspartate). Ces polymères polyoxyéthylène-polybenzylaspartate forment des micelles qui sont aptes à encapsuler des molécules actives hydrophobes telles que l'adryamicine ou l'indométhacine.

10 La demande de brevet WO-A-99/61512 décrit des polylysines et des polyornithines fonctionnalisées par un groupe hydrophobe (acide palmitique relié à la polylysine ou ornithine) et un groupe hydrophile (polyoxyéthylène). Ces polymères, par exemple la polylysine greffée avec des chaînes polyoxyéthylène et palmitoyle forment en présence de cholestérol des vésicules capables d'encapsuler la doxorubicine ou l'ADN. Ces 15 polymères à base de polylysines sont cationiques en milieu physiologique.

La demande de brevet WO-A-02/28251 de la demanderesse concerne une suspension de particules biocompatibles de vectorisation (PV) de principes actifs (PA). Ces PV sont à base d'un copolymère dibloc *polyaminoacide neutre hydrophile* 20 poly(AANI) / *polyaminoacide neutre hydrophobe* poly(AANO). Ces particules de polyAANI/polyAANO sont aptes à associer en suspension colloïdale à l'état non dissous, au moins un PA et à libérer celui-ci, notamment *in vivo*, de manière prolongée et/ou retardée. Ces nouvelles PV forment spontanément et sans l'aide de tensioactifs ou de solvants organiques, des suspensions aqueuses stables. Le copolymère dibloc 25 *polyaminoacide neutre hydrophile* poly(AANI) / *polyaminoacide neutre hydrophobe* (polyAANO) peut être par exemple : poly(Gln-N-hydroxyéthyle) / poly(Leu), issu de l'aminolyse de poly(Glu-O-alkyle) / poly(Leu) par de l'hydroxyéthylamine. Ces copolymères sont neutres en milieu physiologique.

30 La demande de brevet WO-A-00/30618, de la demanderesse, décrit des polymères blocs ou aléatoires poly(glutamate de sodium)-poly(glutamate de méthyle, d'éthyle, d'hexa-décyle ou de dodécyle), aptes à former des suspensions colloïdales stables et capables de s'associer spontanément avec des protéines biologiquement actives sans les dénaturer. Ces dernières peuvent ensuite être libérées *in vivo* de manière contrôlée, sur 35 une longue période. Ces copolyaminoacides amphiphiles sont modifiés par la présence d'une chaîne latérale alkyle hydrophobe. Ces groupements alkyles sont greffés de façon covalente sur le polymère *via* une fonction ester. Ces polymères sont anioniques en milieu physiologique.

Ils restent perfectibles à au moins deux égards, selon l'application visée :

- ⇒ la stabilité relative de la fonction ester dans un milieu aqueux,
- ⇒ et la mise en oeuvre comme précurseurs de greffons alkyles hydrophobes, de certains alcools non naturels tels que l'hexanol . Ce dernier aspect est notamment problématique en terme de toxicité, si la concentration en polymère chargé par ces alcools résiduels devient importante.

En ce qui concerne l'état de l'art sur les polyaminoacides branchés, décrits dans la littérature et qui sont fonctionnalisés par des oligoaminoacides, on note les travaux suivants :

Le brevet WO-A-87/03891 décrit des polyglutamates ou polyaspartates porteurs de groupements diacides de type malonique ou succinique, liés à la chaîne polyaminoacide via une rotule d'espacement ("espaceur") de nature oligopeptidique. La présence du groupement diacide permet de fixer des cations calcium ou de former des anhydrides cycliques susceptible de réagir avec un principe actif. Ces polymères sont utilisables notamment sous forme d'implants pour la libération lente *in vivo* d'un principe actif. Dans le même esprit, Hoes et al. [*J. Controlled Release* 1 (1985) 301-315 & 2 (1985), 205-213] décrivent des polyglutamates dans lesquels un composé actif anticancéreux (l'adryamicine) est greffé au polymère via une rotule d'espacement "espaceur" glycine-glycine-leucine, facilement dégradée *in vivo*.

Dans un autre contexte, des polyaminoacides branchés à base de polylysine ont été synthétisés pour leur évaluation en immunologie (*Hudecz et al. Polymeric Materials in Medication, Plenum Press, New York, 1985*, pages 265-289) ou pour des études physiques (*Mezo et al. J. Controlled Release* 2000, 63, 81-95). Ces polymères ont un squelette en polylysine et chaque motif lysine est branché à un oligopeptide hydrophile.

L'utilisation de ces polymères pour associer et/ou vectoriser des principes actifs, non liés aux polymères, n'est pas enseignée par ce document.

Ainsi, même s'il existe de très nombreuses solutions techniques dans l'art antérieur, développées et proposées pour la vectorisation des principes actifs médicamenteux, la réponse à l'ensemble des exigences est difficile à obtenir et demeure non satisfaisante. Plus spécifiquement, la conception d'un polyaminoacide greffé par des (oligo)aminoacides, capable de former une suspension aqueuse colloïdale stable de particules de vectorisation propres à s'associer réversiblement à des principes actifs, n'est pas décrite à ce jour.

Dans ce contexte, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de fournir une nouvelle famille de polymères anioniques à pH physiologique animal (par

exemple de l'ordre de 7,4), à base de polyglutamate et polyaspartate, qui représentent un perfectionnement par rapport à ceux décrits dans la demande de brevet WO-A-00/30618, notamment en termes de stabilité et de non toxicité.

5 Un autre objectif essentiel de la présente invention est que ces polymères soient aptes à être utilisés pour la vectorisation de PA et permettent de satisfaire de manière optimale à toutes les spécifications du cahier des charges, à savoir notamment :

- 10 o capacité :
 - à former aisément et économiquement des suspensions colloïdales aqueuses stables,
 - à s'associer facilement avec de nombreux principes actifs,
 - et à libérer ces principes actifs *in vivo*,
- 15 o biocompatibilité,
- o biodégradabilité,
- o stabilité à l'hydrolyse.

Cet objectif, parmi d'autres, est atteint par la présente invention qui concerne tout d'abord un polyaminoacide comprenant des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, dont certaines sont porteuses d'au moins un greffon, caractérisé :

- 20 • en ce qu'au moins un de ces greffons est relié à une unité aspartique ou glutamique, par l'intermédiaire d'une liaison amide,
- en ce qu'au moins une partie de ces greffons comprend un ou plusieurs (oligo)aminoacide(s), à l'exclusion des greffons porteurs d'au moins un diacide carboxylique cyclisable en anhydride,
- 25 • et en ce que l'unité ou les unités "acides aminés" comprises dans l'(oligo)aminoacide sont choisies parmi celles ayant un groupement alkyle ou aryle en alpha, de préférence parmi celles comprises dans le groupe comportant l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine et la phénylalanine.

30 Il est du mérite de la demanderesse d'avoir eu l'idée de combiner, de façon tout à fait judicieuse et avantageuse, des polyaminoacides particuliers polyAsp et/ou polyGlu, biodégradables et anioniques avec des greffons comportant au moins un motif (oligo)aminoacide et reliés au squelette polyAsp et/ou polyGlu par une liaison amide.

35 Ces nouveaux (co)polymères se sont avérés être particulièrement bien adaptés pour la vectorisation des protéines.

Conformément à une forme préférée de réalisation de l'invention, chaque greffon est relié à une unité aspartique ou glutamique par l'intermédiaire d'une liaison amide.

5 Au sens de l'invention le terme « *polyaminoacide* » couvre aussi bien les oligoaminoacides comprenant de 2 à 20 unités "acide aminé" que les polyaminoacides comprenant plus de 20 unités "acide aminé".

10 De préférence, l'oligoaminoacide ou les (oligo)aminoacides de tout ou partie des greffons est (sont) constitué(s) (chacun) par des unités "acide aminé" identiques entre elles.

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, le nombre d'unités "acide aminé" par greffon varie de 1 à 6 unités.

15 Il va de soi que conformément à l'invention, les unités "acide aminé" constitutives des greffons peuvent être identiques ou différentes entre elles.

20 Ces polymères présentent des propriétés surprenantes d'association et/ou d'encapsulation avec un ou plusieurs principes actifs, en comparaison avec des produits analogues. De plus, ils sont facilement dégradés, en présence d'enzymes, en catabolites/métabolites non toxiques (acides aminés).

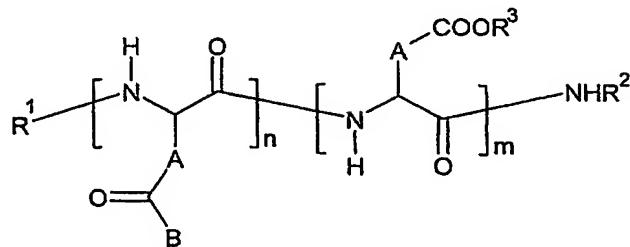
25 Au sens de l'invention et dans tout le présent exposé, les termes "association" ou "associer" employés pour qualifier les relations entre un ou plusieurs principes actifs et les polyaminoacides, signifient en particulier que le ou les principes actifs sont liés au(x) polyaminoacide(s) notamment par une liaison faible, par exemple par liaison ionique et/ou par contact hydrophobe, et/ou sont encapsulés par le ou les polyaminoacides.

30 De préférence, les polyaminoacides selon la présente invention sont des oligomères ou des homopolymères comprenant des unités récurrentes acide glutamique ou aspartique ou des copolymères comprenant un mélange de ces deux types d'unités "acide aminé". Les unités considérées dans ces polymères sont des acides aminés ayant la configuration D ou L ou D/L et sont liées par leurs positions alpha ou gamma pour l'unité glutamate ou glutamique et alpha ou bêta pour l'unité aspartique ou aspartate.

35 Les unités "acide aminé" préférées de la chaîne polyaminoacide principale sont celles ayant la configuration L et une liaison de type alpha.

De manière plus préférée encore, les polyaminoacides selon l'invention répondent à la formule générale (I) suivante :

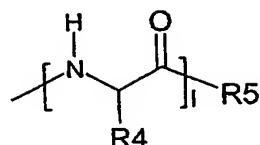
5



(I)

dans laquelle :

- 10 ■ R¹ représente un H, un alkyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, benzyle, une unité "acide aminé" terminale ;
- 15 ■ R² représente un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, ou un pyroglutamate ;
- 20 ■ R³ est un H ou une entité cationique, de préférence sélectionnée dans le groupe comprenant :
 - les cations métalliques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant : le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium ;
 - les cations organiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant :
 - les cations à base d'amine,
 - les cations à base d'oligoamine,
 - les cations à base de polyamine (la polyéthylèneimine étant particulièrement préférée),
 - les cations à base d'acide(s) aminé(s) avantageusement choisis dans la classe comprenant les cations à base de lysine ou d'arginine,
 - ou les polyaminoacides cationiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant la polylysine ou l'oligolysine;
- 25 ■ les n groupements B représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :
- 30



(B)

dans laquelle :

- R⁴ représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phenylalanine), les acides aminés mentionnés entre parenthèses sont ceux qui correspondent à l'unité "acide aminé" formée lorsque R⁴ représente l'alkyle considéré ;
- R⁵ représente un groupement choisi parmi OH, NH₂, un groupement alkoxy en C1 à C5, un benzyle ;
- A représente indépendamment un -CH₂- (unité aspartique) ou -CH₂-CH₂- (unité glutamique) ;
- n/(n+m) est défini comme le taux de greffage molaire et varie de 0,5 à 100 % molaire ;
- n + m varie de 3 à 1000, de préférence entre 30 et 300 ;
- l varie de 1 à 6.

Avantageusement, la longueur de la chaîne (β) des greffons déterminée par la valeur de l, d'une part, et le choix du motif alkyle R⁴, d'autre part, permettent de régler la 20 balance hydrophile/hydrophobe du polymère selon l'application visée.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, les polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

Selon un deuxième mode de réalisation de l'invention, les polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.

Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, les polyaminoacides sont des copolymères d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-30 glutamique.

Avantageusement, la distribution des unités aspartiques et/ou glutamiques de la chaîne polyaminoacide principale est telle que les polymères ainsi constitués sont soit aléatoires, soit de type bloc, soit de type multibloc.

Selon un autre mode de définition, les polyaminoacides selon l'invention ont une masse molaire qui se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.

5 Il est par ailleurs préférable que le taux de greffage molaire en motif (oligo)aminoacide des polyaminoacides selon l'invention, soit compris entre 2 et 70 %, et de préférence entre 5 et 40 %.

10 De manière remarquable, les polyaminoacides de l'invention sont susceptibles d'être utilisés de plusieurs façons selon le taux de greffage. Les méthodes de mise en forme d'un polymère pour l'encapsulation d'un principe actif sous les diverses formes visées par l'invention sont connues de l'homme de l'art. Pour plus de détails, on peut se référer, par exemple à ces quelques références particulièrement pertinentes :

15 "Microspheres, Microcapsules and Liposomes ; vol 1. Preparation and chemical applications" Ed. R. Arshady, Citus Books 1999. ISBN : 0-9532187-1-6.

"Sustained-Release Injectable Products" Ed. J. Senior et M. Radomsky, Interpharm Press 2000. ISBN : 1-57491-101-5.

"Colloidal Drug Delivery Systems" Ed. J. Kreuter, Marcel Dekker, Inc. 1994. ISBN : 0-8247-9214-9.

20 "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology" Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. 2000. ISBN : 0-8247-0369-3.

25 Les polyaminoacides sont en outre extrêmement intéressants, du fait qu'à un taux de greffage relativement faible de l'ordre de 3 à 30 % (variable selon l'(oligo)aminoacide choisi), ils se dispersent dans l'eau à pH 7,4 (par exemple avec un tampon phosphate) pour donner des solutions ou des suspensions colloïdales ou des gels, en fonction de la concentration de polymères et du taux de greffage. De plus, les polyaminoacides (sous forme de particules ou non), peuvent encapsuler ou s'associer aisément avec des principes actifs tels que des protéines, peptides ou petites molécules. La mise en forme préférée est 30 celle décrite dans la demande de brevet WO-A-00/30618 de la demanderesse et qui consiste à disperser le polymère dans l'eau et à incuber la solution en présence d'un PA. Cette solution colloïdale de particules de vectorisation constituées des polyaminoacides selon l'invention, peut ensuite être filtrée sous 0,2 µm puis directement injectée à un patient.

35

Cette forme particulaire selon la demande de brevet WO-A-00/30618 est notamment envisageable en l'espèce, au-delà de 30 % de taux de greffage et selon l'(oligo)peptide choisi. Le polymère peut alors former des microparticules capables

d'associer ou d'encapsuler des PA. Dans ce contexte, la mise en forme des microparticules peut se faire en co-solubilisant le PA et le polymère dans un solvant organique approprié puis le mélange précipité dans l'eau. Les particules sont ensuite récupérées par filtration et peuvent ensuite être utilisées pour une administration par voie orale (sous forme de gélule, 5 sous forme compactée et/ou enrobée ou bien encore sous forme dispersée dans une huile) ou par voie parentérale après redispersion dans l'eau.

A des taux supérieurs à 50 % de greffage, la redispersion du polymère en phase aqueuse devient plus difficile du fait de la quantité plus faible des fonctions carboxylate ionisables et le polymère précipite. Dans ce cas, le polymère peut être solubilisé dans un 10 solvant biocompatible tel que la N-méthylpyrrolidone ou une huile appropriée telle que le Mygliol® puis injecté en intramusculaire ou sous-cutanée ou dans une tumeur. La diffusion du solvant ou de l'huile conduit à la précipitation du polymère sur le site d'injection et forme ainsi un dépôt. Ces dépôts assurent ensuite une libération contrôlée 15 par diffusion et/ou par érosion et/ou par dégradation hydrolytique ou enzymatique du polymère.

Indépendamment du fait que la forme microparticulaire du polyaminoacide selon l'invention est préférée, les polymères de l'invention, sous forme neutre ou ionisée, sont de 20 façon plus générale, utilisables seuls ou dans une composition liquide, solide ou gel et dans un milieu aqueux ou organique.

Il convient de comprendre que le polymère à base de polyaminoacides contient des fonctions carboxyliques qui sont soit neutres (forme COOH), soit ionisées (anion COO⁻), 25 selon le pH et la composition. Pour cette raison, la solubilité dans une phase aqueuse est directement fonction du taux de COOH libre du polymère (non greffé par le motif hydrophobe) et du pH. En solution aqueuse, le contre-cation peut être un cation métallique tel que le sodium, le calcium ou le magnésium, ou un cation organique tel que la triéthanolamine, la tris(hydroxyméthyl)-aminométhane ou une polyamine tel que la 30 polyéthylèneimine.

Les polymères de l'invention sont par exemple obtenus par des méthodes connues de l'homme de l'art. Les polyaminoacides peuvent être obtenus par greffage de l'(oligo)aminoacide directement sur le polymère par une réaction classique de couplage.

35

On prépare par exemple un polyaminoacide, homopolyglutamate, homopolyspartate ou un copolymère glutamate/aspartate, bloc, multibloc ou aléatoire selon des méthodes classiques.

Pour l'obtention de polyaminoacide de type alpha, la technique la plus courante est basée sur la polymérisation d'anhydrides de N-carboxy-aminoacides (NCA), décrites, par exemple, dans l'article "*Biopolymers*, 1976, 15, 1869 et dans l'ouvrage de H.R. Kricheldorf 5 "alpha-Aminoacid-N-carboxy Anhydride and related Heterocycles" Springer Verlag (1987). Les dérivés d'NCA sont de préférence des dérivés NCA-O-Me, NCA-O-Et ou NCA-O-Bz (Me = Méthyl, Et = Ethyle et Bz = Benzyle). Les polymères sont ensuite hydrolysés dans des conditions appropriées pour obtenir le polymère sous sa forme acide. Ces méthodes sont inspirées de la description donnée dans le brevet FR-A-2 801 226 de la 10 demanderesse. Un certain nombre de polymères utilisables selon l'invention, par exemple, de type poly(alpha-L-aspartique), poly(alpha-L-glutamique), poly(alpha-D-glutamique) et poly(gamma-L-glutamique) de masses variables sont disponibles commercialement. Le polyaspartique de type alpha-bêta est obtenu par condensation de l'acide aspartique (pour 15 obtenir un polysuccinimide) suivie d'une hydrolyse basique (cf. Tomida et al. *Polymer* 1997, 38, 4733-36).

Le couplage de l'(oligo)amine avec une fonction acide du polymère est réalisé aisément par réaction du polyaminoacide en présence d'un carbodiimide comme agent de couplage et optionnellement, un catalyseur tel que le 4-dimethylaminopyridine et dans un solvant 20 approprié tel que la diméthylformamide (DMF), la N-méthyl pyrrolidone (NMP) où la diméthylsulfoxide (DMSO). Le carbodiimide est par exemple, le dicyclohexylcarbodiimide ou le diisopropylcarbodiimide. Le taux de greffage est contrôlé chimiquement par la stoechiométrie des constituants et réactifs ou le temps de réaction. Les (oligo)aminoacides peuvent être obtenus par synthèse séquentielle selon des 25 méthodes classiques (voir par exemple l'ouvrage "*Principles of Peptide Synthesis*" par Bodanszky, Springer-Verlag 1984) ou sont disponibles commercialement.

Selon un autre de ses aspects, l'invention vise une composition pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins un polyaminoacide tel que 30 défini ci-dessus et éventuellement au moins un principe actif, qui peut être thérapeutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire.

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention vise une composition notamment, pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins un 35 polyaminoacide comprenant des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques dont certaines sont porteuses d'au moins un greffon :

- au moins un de ces greffons étant relié à une unité aspartique ou glutamique, par l'intermédiaire d'une liaison amide,

- au moins une partie de ces greffons comprend un ou plusieurs (oligo)aminoacide(s),
- et les greffons porteurs d'au moins un acide diacide carboxylique cyclisable en anhydride étant exclus,

5 caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif associé au(x) polyaminoacide(s) par une ou plusieurs liaisons autre(s) qu'une (ou que des) liaison(s) chimique(s) covalente(s).

10 De préférence, le principe actif est une protéine, une glycoprotéine, une protéine liée à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol (de préférence PolyÉthylèneGlycol (PEG) : "protéine-PEGlée"), un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide.

15 Plus préférentiellement encore, le principe actif est une petite molécule organique hydrophobe, hydrophile ou amphiphile.

Cette composition peut être sous forme de nanoparticules, de microparticules, d'émulsions, de gels, de micelles, d'implants, de poudres ou de films.

20 Suivant l'une de ses formes particulièrement préférées, la composition, chargée ou non en principe actif(s), est une suspension colloïdale stable de nanoparticules et/ou de microparticules et/ou de micelles de polyaminoacides, dans une phase aqueuse.

25 La composition selon l'invention, dès lors qu'elle est pharmaceutique, peut être administrée par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale ou buccale.

Il est également envisageable que la composition soit sous forme de solution dans un solvant biocompatible, susceptible d'être injectée en sous-cutané, intramusculaire ou dans une tumeur.

30 Selon une autre variante, la composition selon l'invention est formulée de telle sorte qu'elle soit apte à former un dépôt sur le site d'injection.

35 L'invention vise aussi des compositions qui comprennent des polyaminoacides selon l'invention et des PA et qui sont susceptibles d'être utilisées pour la préparation :

- de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des protéines liées à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {par exemple PolyÉthylèneGlycol (PEG), on parle alors de protéines "PEGylées"}, des peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des petites molécules organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles ;
- 10 • et/ou des nutriments,
- et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires.

Cette préparation est caractérisée en ce qu'elle consiste essentiellement à mettre en œuvre au moins l'un des polyaminoacides selon l'invention, tels qu'ils sont définis ci-dessus, et/ou 15 les compositions également décrites supra.

Les techniques d'association d'un ou de plusieurs PA aux polyaminoacides greffés selon l'invention, sont décrites notamment dans la demande de brevet WO-A-00/30618. Elles consistent à incorporer au moins un principe actif dans le milieu liquide contenant 20 des particules PV, de manière à obtenir une suspension colloïdale de PV chargées en ou associées avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) PA. Cette incorporation, qui conduit à un piégeage de PA par les PV, peut être réalisée de la manière suivante :

- mise en solution aqueuse de PA, puis ajout des PV, soit sous forme de suspension colloïdale, soit sous forme de PV isolées (lyophilisat ou 25 précipitat) ;
- ou ajout de PA, soit en solution, soit à l'état pur ou préformulé, à une suspension colloïdale de particules PV, éventuellement préparée extemporanément par la dispersion de PV sèches dans un solvant approprié, tel que l'eau.

30 L'invention concerne également une méthode de traitement thérapeutique consistant essentiellement à administrer la composition telle que décrite dans le présent exposé, par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale, intracérébrale ou buccale.

35 L'invention concerne en outre une méthode de traitement thérapeutique consistant essentiellement en une composition telle que décrite supra sous forme de solution dans un

solvant biocompatible puis de l'injecter en sous-cutané, intramusculaire ou dans une tumeur, de préférence de manière à ce qu'elle forme un dépôt sur le site d'injection.

5 Comme exemples de PA susceptibles d'être associés aux polyaminoacides selon l'invention, qu'ils soient ou non sous forme de (nano ou micro)particules, on peut citer :

- o les protéines telles que l'insuline, les interférons, les hormones de croissance, les interleukines, l'érythropoïétine ou les cytokines;
- o les peptides telles que la leuprolide ou la cyclosporine ;
- o les petites molécules telles que celles appartenant à la famille des anthracyclines, des taxoïdes ou des camptothécines ;
- 10 o et leurs mélanges.

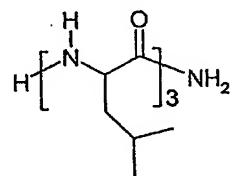
15 L'invention sera mieux comprise et ses avantages et variantes de mise en œuvre ressortiront bien des exemples qui suivent et qui décrivent la synthèse des polyaminoacides greffés par un groupement (oligo)aminoacide, leur transformation en système de vectorisation de PA (suspension colloïdale aqueuse stable) et la démonstration de la capacité d'un tel système de s'associer à des PA (petites molécules organiques, 20 protéines...) pour former des compositions pharmaceutiques.

Exemple 1 : Préparation du polymère P1

Synthèse d'un polyglutamate greffé avec un greffon trileucine amide.

25

1/ Structure du greffon (Leu)₃NH₂ : - RNCAS 73237-77-1



30 commercialisé par SIGMA

2/ Synthèse du polymère :

On solubilise 4 g d'un alpha-L-polyglutamate (de masse équivalente à environ 35 12 000 g/mole par rapport à un standard en polyoxyéthylène et obtenue par polymérisation

de monomères constitués par des dérivés N-CarboxyAnhydride de glutamate de méthyle : NCAGluOMe. Cette polymérisation est suivie d'une hydrolyse comme décrits dans la demande de brevet FR-A-2 801 226) dans 77 ml de DiMéthylFormamide (DMF) en chauffant à 80°C pendant 2 heures. Une fois le polymère solubilisé, on laisse revenir la 5 température à 25 °C et on ajoute successivement 0,99 g du greffon (Leu)₃NH₂ préalablement solubilisé dans 2 ml de DMF, 0,068 g de 4-dimethylaminopyridine préalablement solubilisé dans 1 ml de DMF et 0,43 g de diisopropylcarbodiimide préalablement solubilisé dans 0,5 ml de DMF. Après 8 heures à 25 °C sous agitation, le milieu réactionnel est versé dans 280 ml d'eau contenant 15 % de chlorure de sodium et 10 d'acide chlorhydrique (pH 2). Le polymère précipité est ensuite récupéré par filtration, lavé par de l'acide chlorhydrique 0,1 N puis par du chloroforme. Le polymère est ensuite séché à l'étuve sous vide à 40 °C. On obtient un rendement de l'ordre de 80 %. Le taux de greffage estimé par RMN du proton est d'environ 8 %.

15 Exemple 2 : Préparation du polymère P2 à P5

On prépare les polymères P2 à P5 dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le polymère P1 en faisant varier le taux de greffage et la nature de l'(oligo)aminoacide.

20 Les greffons (Val)₃ NH₂ et (Phe)₂ NH₂ sont commercialisés sous forme .HCl par la Société BACHEM. Ils sont utilisés après déprotonation par la triéthylamine.

Le greffon (Leu) NH₂ est commercialisé par la Société ALDRICH.

Le tableau ci-dessous rassemble les caractéristiques des polymères synthétisés.

Tableau 1

Polymère	Greffon*	Taux de greffage (RMN)	Mn** g/mole (équiv. PMMA)
P1	(Leu) ₃ NH ₂	8 %	19500
P2	(Leu) ₃ NH ₂	21 %	17300
P3	(Val) ₃ NH ₂	22 %	18300
P4	(Phe) ₂ NH ₂	22 %	17300
P5	(Leu)NH ₂	40 %	29300

* Leu : L-leucine, Val : L-valine, Phe : L-phenylalanine.

5 ** Mn : masse molaire en nombre.

Dans tous les cas, les polymères sont dispersables dans l'eau à pH 7,4 à environ 20 mg/ml et sont limpides. Une analyse de ces polymères par diffraction de la lumière montre qu'ils forment, selon le taux de greffage et la concentration, des objets de 20 à 200 nm.

10

Exemple 3 : Adsorption d'un colorant sur le polymère P1, P3 et P4

Selon l'un des objets de l'invention, les polymères peuvent être utilisés dans l'eau et associés ou encapsuler un principe actif (sous forme de suspension colloïdale ou non).

15 Pour cette application, il est démontré dans l'expérience ci-après que les polymères P1, P3 et P4 sont capables d'associer ou d'encapsuler un colorant modèle.

L'étude est réalisée de la façon suivante : on solubilise les polymères dans une solution aqueuse à pH 7 (tampon phosphate) et on ajoute 5 mg du colorant dénommé Orange OT 20 (Rn CAS : 2646-17-5). On laisse les solutions dans un bain d'ultrasons pendant une heure pour réaliser l'association. Les solutions sont ensuite centrifugées pour éliminer le colorant non-associé et on mesure la densité optique (DO) au λ_{max} du colorant (495 nm), après dilution. L'essai avec le polyglutamate seul sert de référence.

Tableau 2

Polymère	Concentration polymère	DO induite relative
P1	15,6 mg/ml	0,27
P3	8 mg/ml	0,27
P4	8 mg/ml	0,21
Polyglutamate	25 mg/ml	0,02

Cette expérience montre que ces polymères sont capables d'associer un colorant insoluble
5 dans l'eau.

Exemple 4 : Adsorption de l'insuline

10 On prépare une solution aqueuse contenant 10 mg de polymère P2 par millilitre à pH 7,4 et 200 UI d'insuline (7,4 mg). On laisse incuber les solutions pendant deux heures à température ambiante et on sépare l'insuline libre de l'insuline associée par ultrafiltration (seuil à 100 KDa, 15 minutes sous 10000G à 18 °C). L'insuline libre récupérée dans le filtrat est ensuite dosée par CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) et l'on déduit la quantité d'insuline associée. La quantité d'insuline associée est de 110 UI. En
15 comparaison, la quantité d'insuline associée au polyglutamate de référence est nulle.

REVENDICATIONS

1. Polyaminoacide comprenant des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, dont certaines sont porteuses d'au moins un greffon, caractérisé :

5 • en ce qu'au moins un de ces greffons est relié à une unité aspartique ou glutamique, par l'intermédiaire d'une liaison amide,

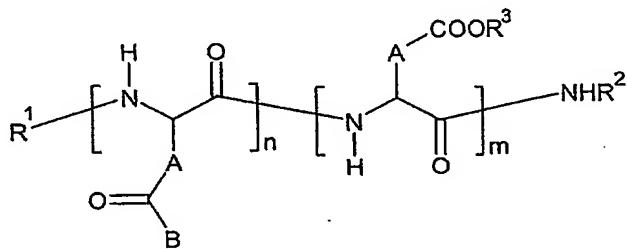
 • en ce qu'au moins une partie de ces greffons comprend un ou plusieurs (oligo)aminoacide(s), à l'exclusion des greffons porteurs d'au moins un diacide carboxylique cyclisable en anhydride,

10 • et en ce que l'unité ou les unités "acides aminés" comprises dans l'(oligo)aminoacide sont choisies parmi celles ayant un groupement alkyle ou aryle en alpha, de préférence parmi celles comprises dans le groupe comportant l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine et la phénylalanine.

15 2. Polyaminoacide selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'oligoaminoacide ou les (oligo)aminoacides est (sont) constitué(s) (chacun) par des unités "acide aminé" identiques entre-elles.

3. Polyaminoacide selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par la formule générale

20 (I) suivante :



(I)

25 dans laquelle :

 ■ R¹ représente un H, un alkyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, benzyle, une unité "acide aminé" terminale;

 ■ R² représente un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, ou un pyroglutamate

30 ■ R³ est un H ou une entité cationique, de préférence sélectionnée dans le groupe comprenant :

 - les cations métalliques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant : le sodium, le potassium le calcium, le magnésium,

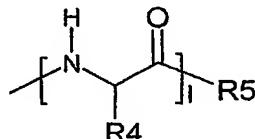
- les cations organiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant :
 - les cations à base d'amine,
 - les cations à base d'oligoamine
 - les cations à base de polyamine (la polyéthylèneimine étant particulièrement préférée),
 - les cations à base d'acide(s) aminé(s) avantageusement choisis dans la classe comprenant les cations à base de lysine ou d'arginine,

5

- ou les polyaminoacides cationiques avantageusement choisis dans le sous-groupe comprenant la polylysine ou l'oligolysine;

- les n groupements B représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :

10



(B)

15

dans laquelle :

- R^4 représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phenylalanine) ;
- R^5 représente un groupement choisi parmi OH, NH_2 , un groupement alkoxy en C1 à C5, un benzyle ;
- A représente indépendamment un $-\text{CH}_2-$ (unité aspartique) ou $-\text{CH}_2\text{---CH}_2-$ (unité glutamique) ;
- $n/(n+m)$ est défini comme le taux de greffage molaire et varie de 0,5 à 100 % molaire ;
- $n + m$ varie de 3 à 1000, de préférence entre 30 et 300 ;
- l varie de 1 à 6.

20

25

4. Polyaminoacide selon la revendication 1, caractérisé en ce que tous les acides aminés constituant l'(oligo)aminoacide sont de types L.

30 5. Polyaminoacide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

6. Polyaminoacides selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.

7. Polyaminoacide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un 5 copolymère d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.

8. Polyaminoacide selon la revendication 1, caractérisé en ce que la distribution des 10 unités aspartiques et/ou glutamiques porteuses de greffons est telle que les polymères ainsi constitués sont soit aléatoires, soit de type bloc, soit de type multibloc.

9. Polyaminoacide selon la revendication 1, caractérisés en ce que sa masse molaire se situe entre 2 000 et 100 000 g/mole, et de préférence entre 5 000 et 40 000 g/mole.

15 10. Polyaminoacide selon la revendication 1, caractérisé en ce que le taux de greffage molaire se situe entre 2 et 70 %, et de préférence entre 5 et 40 %.

11. Composition pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins un polyaminoacide selon la revendication 1.

20 12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif.

13. Composition, notamment selon la revendication 11, pharmaceutique, cosmétique, 25 diététique ou phytosanitaire comprenant au moins un polyaminoacide comprenant des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques dont certaines sont porteuses d'au moins un greffon :

- au moins un de ces greffons étant relié à une unité aspartique ou glutamique, par l'intermédiaire d'une liaison amide,
- au moins une partie de ces greffons comprend un ou plusieurs (oligo)aminoacide(s),
- et les greffons porteurs d'au moins un acide diacide carboxylique cyclisable en anhydride étant exclus,

30 35 caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif associé au(x) polyaminoacide(s) par une ou plusieurs liaisons autre(s) qu'une (ou que des) liaison(s) chimique(s) covalente(s).

14. Composition selon la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce que le principe actif est une protéine, une glycoprotéine, une protéine liée à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {de préférence PolyÉthylèneGlycol (PEG) : "protéine-PEGylée"}, un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide.

5

15. Composition selon la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce que le principe actif est une petite molécule organique hydrophobe, hydrophile ou amphiphile.

16. Composition selon la revendication 11, 12 ou 13, caractérisée en ce qu'elle peut 10 être administrée par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intra péritoneale, intracérébrale ou buccale.

17. Composition selon la revendication 11, 12 ou 13, caractérisée en ce qu'elle est sous 15 forme d'un gel, d'une émulsion, de micelles, de nanoparticules, de microparticules, d'une poudre ou d'un film.

18. Composition selon la revendication 11, 12 ou 13, caractérisée en ce qu'elle est une suspension colloïdale de nanoparticules et/ou de microparticules et/ou de micelles de polyaminoacides, dans une phase aqueuse.

20

19. Composition selon la revendication 11, 12 ou 13, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution dans un solvant biocompatible et en ce qu'elle peut être injectée par voie en sous-cutanée, intramusculaire ou dans une tumeur.

25 20. Composition selon la revendication 11, 12 ou 13, caractérisée en ce qu'elle est apte à former un dépôt sur le site d'injection.

21. Procédé de préparation:

- 30 • de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des protéines liées à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {par exemple PolyÉthylèneGlycol (PEG), on parle alors de protéines "PEGylées"}, des peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des petites molécules organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles ;
- 35 • et/ou des nutriments ;

• et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires ; caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en œuvre au moins un polyaminoacide selon la revendication 1 et/ou la composition selon la revendication 11, 12 ou 13.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

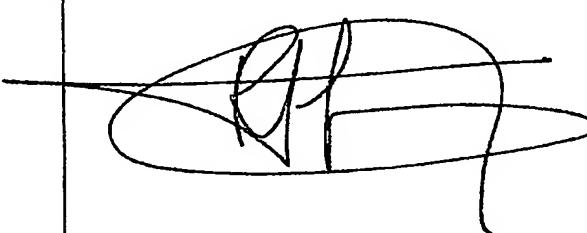
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 1...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	FLAMBL-0079	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02-15769	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
POLYAMINOACIDES FONCTIONNALISÉS PAR AU MOINS UN GROUPEMENT (OLIGO)AMINOACIDE ET LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
Raphaël FLEURANCE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 9 FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si l y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		ANGOT
Prénoms		Stéphanie
Adresse	Rue	123 bis cours Albert Thomas
	Code postal et ville	69003 LYON
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		CHAN
Prénoms		You-Ping
Adresse	Rue	14 bd Jean XXIII
	Code postal et ville	69008 LYON
Société d'appartenance (facultatif)		
Nom		SOULA
Prénoms		Gérard
Adresse	Rue	33 rue Nungesser
	Code postal et ville	69330 MEYZIEU
Société d'appartenance (facultatif)		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		<p>Le 04/12/2002 Raphaël FLEURANCE CPI 02-0406</p> 

PCT Application
PCT/FR2003/003458

